

有用生理活性物質の探索を指向した多環性アルカロイドの合成研究
Synthetic Study of Polycyclic Alkaloids toward Discovery of Biologically Active Agents

金沢大学大学院自然科学研究科生命科学専攻
材木久晃

In this paper, synthetic studies of some potentially bioactive alkaloids and development of synthetic methods are described.

In chapter 1, synthetic study of actinophyllic acid is described. This study features aza-Michael reaction, olefin metathesis and transannular acyl radical cyclization to construct the core of actinophyllic acid. In addition, $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{TBAI}$ mediated regio selective α -acetoxylation of 2,3-disubstituted indoles has been developed. This method was utilized to introduce a carboxylic acid equivalent into the core compound.

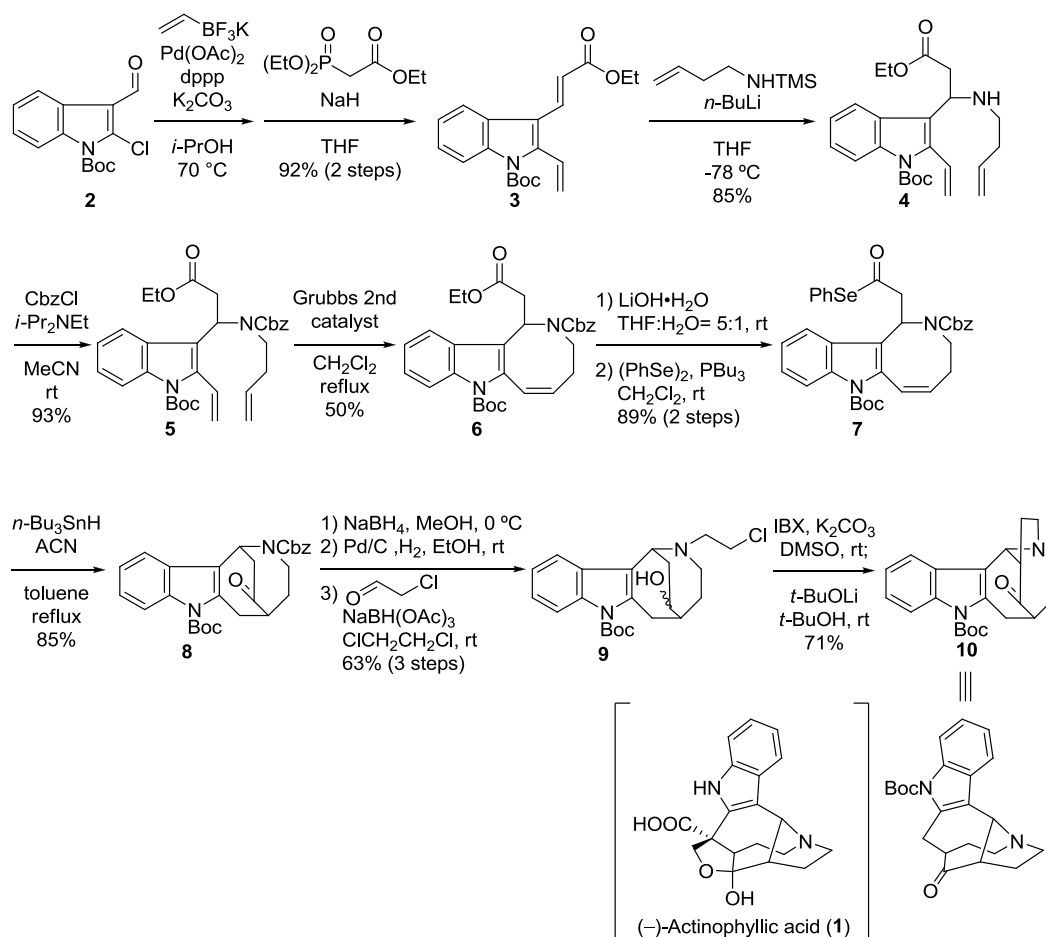
In chapter 2, synthetic study of some *Lycopodium* alkaloids are described. First, the total synthesis of *Lycopodium* alkaloids (\pm)-serratine, (\pm)-lycposerramine T and (\pm)-lycopoclavamine B has been achieved. This synthesis features diastereoselective Diels-Alder reaction and intramolecular Mitsunobu reaction to construct the tricyclic common intermediate of these alkaloids. The first asymmetric synthesis of five *Lycopodium* alkaloids also been completed by using a diastereoselective Diels-Alder reaction.

アルカロイドは強力な薬理活性を有するものが多く、現在に至るまで、主要な研究対象であり続けてきた。著者は有用な生理活性を潜在的に持つ多環性アルカロイドに焦点を当てて、合成研究を行った。特に類縁体の合成も視野に入れた柔軟な合成経路の確立を目指した。具体的にはインドールアルカロイド actinophyllic acid および *Lycopodium* アルカロイドの合成研究の2つについて述べる。以下にそれぞれの研究背景を概説について述べる。

第1章 actinophyllic acid の合成研究

Actionophyllic acid (**1**) は 2005 年にオーストラリア産の植物 *alstonia actinophylla* より単離された活性型血栓溶解阻害因子 TAFIa 阻害活性を有するインドールアルカロイドである。著者はこの特徴的な縮環構造が生理活性に関係していると考え、誘導体の合成も視野に入れた、独自の経路での actinophyllic acid の全合成の検討を行った (Scheme 1)。

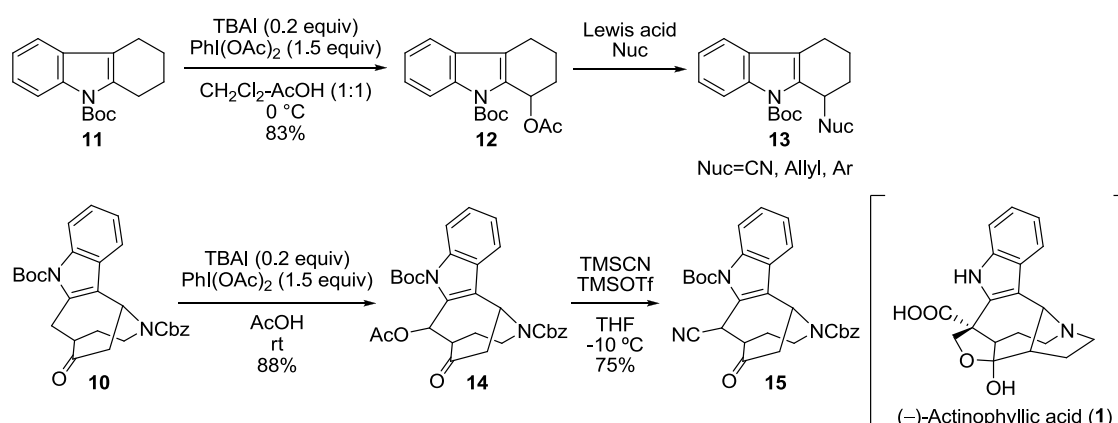
インドール誘導体 **2** に対して、鈴木-宮浦カップリング、Horner-Wadsworth-Emmons 反応および, aza-Michael 反応によって、縮環部分の成分をそれぞれ独立に導入し、化合物 **4** を得た。次に、化合物 **5** をオレフィンメタセシス条件に付すことで、含窒素 8 員環が構築され化合物 **6** を得ることができた。続いて、化合物 **7** をラジカル反応条件に付すことで、生じたアシルラジカルによる渡環型の環化反応が進行し、アザビシクロ [3.3.2] 骨格を持つ化合物 **8** 選択的に得ることに成功した。その後、数工程を経て化合物 **8** にピロリジン環を導入することで、actionophyllic acid (**1**) の中心骨格を持つ化合物 **10** の合成に成功した。



Scheme 1

このように *actinophyllic acid* の中心骨格の構築はできたので、残るインドールの 2α 位に必要な官能基の導入を試みた (Scheme 2). 一般性の高いインドール側鎖への直接的な官能基化反応はこれまでにあまり報告例がなく、その反応条件や適用範囲などに既存の方法では制限があるものが多い。そこで、インドール側鎖 2α 位に対して緩やかな条件で選択的に官能基を導入できる方法の開発を行った (Scheme 2).

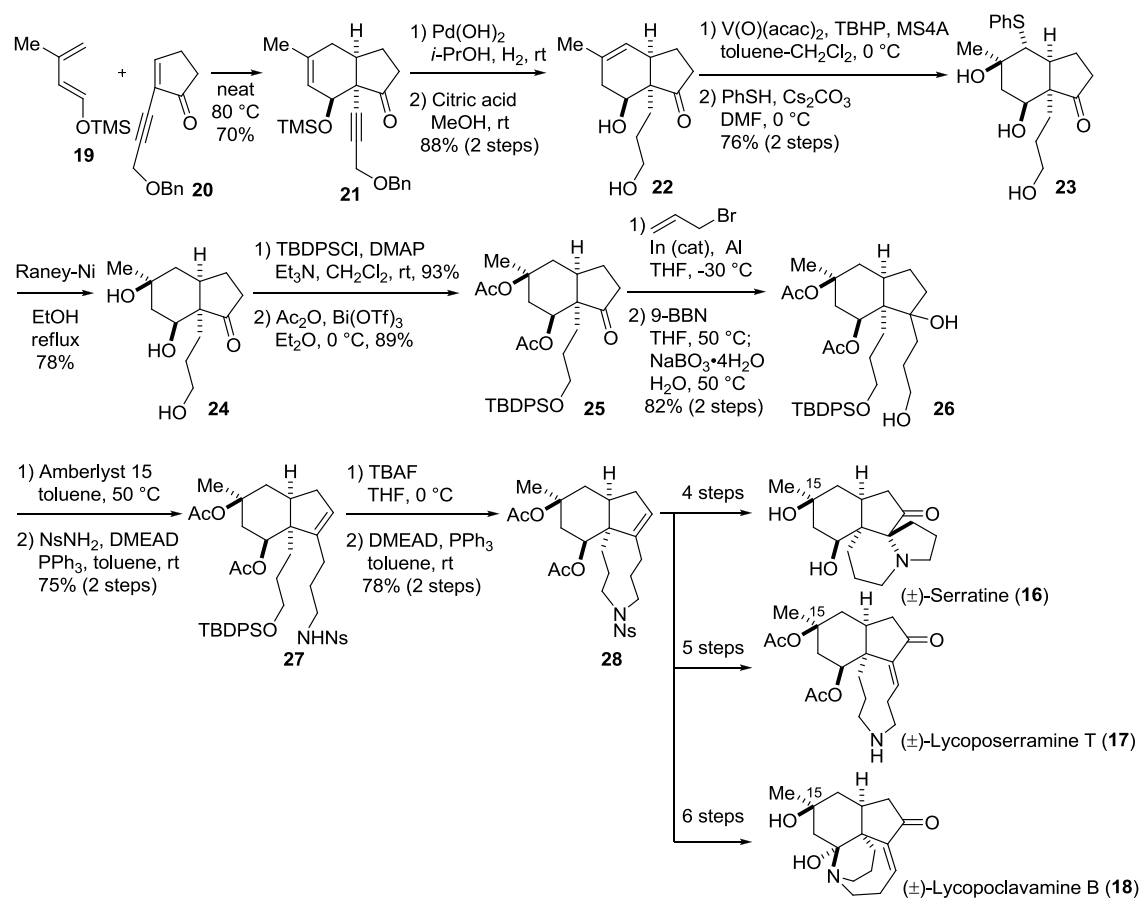
種々の検討の結果、2 置換インドール **11** に対して $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, CH_2Cl_2 - AcOH 混合溶媒中、触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウム (TBAI) 存在下、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を作用させることで、インドールの 2α 位に選択的にアセトキシ基が導入されることがわかった。また、得られたアセトキシ化体 **12** を Lewis 酸存在下での置換反応により、種々の官能基で置換したインドール **13** へと誘導できることもわかった。本反応の特徴として、緩やかな条件であること、カルバメートなどの電子求引性基で保護された電子密度の低いインドールに対しても適用可能であることが挙げられる。本反応は *actinophyllic acid* (**1**) の合成へも適用可能であり、*actinophyllic acid* (**1**) のカルボン酸部分の等価体であるシアノ基の導入に成功した。



Scheme 2

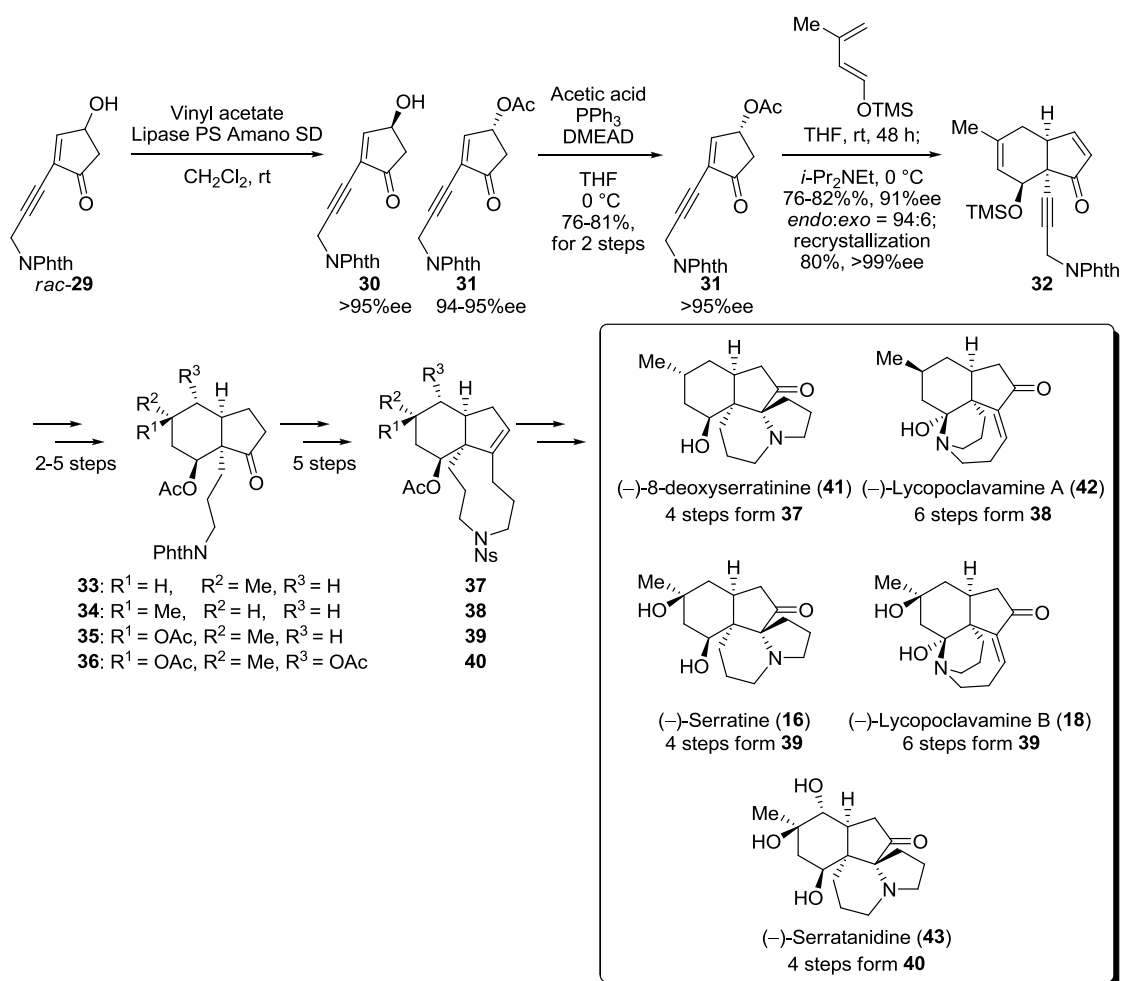
第2章 *Lycopodium* アルカロイドの合成研究

Lycopodium アルカロイドはヒカゲノカズラ科の植物より単離されたアルカロイドであり、これまでに 300 種類以上が報告されている。それらの中にはアセチルコリンエステラーゼ阻害活性をもつ **huperzine A** など興味深い生理活性を示すものも含まれている。その構造に関しても 4 級炭素を含む多様性に富む多環性の骨格を持つことから、近年活発に合成研究が行われるようになった。しかしながら、その合成例は一部の化合物に限られており、より多官能基化された類縁アルカロイドの合成例は、これまで報告されていない。著者は *Lycopodium* アルカロイドについて多くの類縁体の合成を視野に入れ、まずはこれまでに合成例のない C15 位に水酸基が導入された (±)-**serratine** (**16**), (±)-**lycoposerramine T** (**17**) および (±)-**lycopoclavamine B** (**18**) についての合成経路を確立することとした。(Scheme 3)。すなわち、ジエン **19** とシクロペンテン誘導体 **20** とを Diels-Alder 反応によりビシクロ [4.3.0] 骨格を構築した。続いて C15 位の水酸基の立体選択的な導入、および分子内光延反応による含窒素 9 員環の構築により、共通中間体 **28** を得た。共通中間体 **28** から 4 工程で (±)-**serratine** (**16**), 5 工程で (±)-**lycoposerramine T** (**17**) および 6 工程で (±)-**lycopoclavamine B** (**18**) の全合成をそれぞれ達成した。



Scheme 3

次に、本合成経路を改良し、不斉化および他の類縁体の網羅的合成を試みた (Scheme 4). 不斉化の方法として、不斉補助基を用いたジアステレオ選択的な Diels-Alder 反応を計画した. キラルなジエノフィル **31** から Diels-Alder 反応によりビシクロ [4.3.0] 骨格を構築し、塩基処理することでアセトキシ基が脱離した化合物 **32** を *endo:exo* = 94:6 の混合物として得た. 本化合物は再結晶により、高い光学純度 (>99%ee) で得ることに成功している. 化合物 **32** に対してそれぞれ選択的に官能基を導入し、含窒素 9 員環部分を構築することで、4 種類の異なる官能基が導入された 3 環性の共通中間体へと導いた. これらの化合物から (–)-serratine (**16**), (–)-lycopoclavamine B (**18**)に加え, (–)-8-deoxyserratinine (**41**), (–)-lycoclavamine A (**42**) および (–)-serratanidine (**43**) の不斉全合成を達成した. このように *Lycopodium* アルカロイドの類縁化合物の簡便な合成経路の確立に成功した.



Scheme 4

学位論文審査報告書（甲）

1. 学位論文題目（外国語の場合は和訳を付けること。）

有用生理活性物質の探索を指向した多環性アルカロイドの合成研究

2. 論文提出者 (1) 所 属 生命科学 専攻 生理活性物質科学 講座

(2) 氏 名 材木 久晃

3. 審査結果の要旨（600～650 字）

Actionophyllic acid は、活性型血栓溶解阻害因子 TAFIa 阻害活性を有するインドールアルカロイドである。申請者は、誘導体の合成も視野に入れた actinophyllic acid 全合成の検討を行った。インドール誘導体に対して、縮環部分の成分をそれぞれ独立に導入した。次にオレフィンメタセシスによって含窒素 8 員環を構築した。続いてラジカル反応によってアザビシクロ [3.3.2] 骨格を持つ化合物を得た。その後、ピロリジン環を導入することで、actionophyllic acid の中心骨格を合成した。その後インドールの 2 α 位に選択的にアセトキシ基を導入し、actinophyllic acid のカルボン酸部分の等価体であるシアノ基の導入を行った。また申請者は *Lycopodium* アルカロイドについて多くの類縁体の合成を視野に入れ、これまでに合成例のない C15 位に水酸基が導入された (\pm)-serratine, (\pm)-lycoposerramine T および (\pm)-lycopoclavamine B についての合成を検討した。すなわち、Diels-Alder 反応によりビシクロ [4.3.0] 骨格を構築した。続いて C15 位の水酸基の立体選択的な導入、および分子内光延反応による含窒素 9 員環の構築を行った。共通中間体から上記天然物の全合成をそれぞれ達成した。また、これらの不斉合成経路を確立した。このように、各種アルカロイドの全合成を述べた本論文は博士(薬学)に値するものと判定した。

4. 審査結果 (1) 判 定 (いずれかに○印) ☒ 合 格 ・ ☐ 不合格

(2) 授与学位 博 士 (薬学)